

# VU Research Portal

## Vascular calcification, phosphate binders, role of vitamin K

Neradová, A.

2020

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Neradová, A. (2020). *Vascular calcification, phosphate binders, role of vitamin K*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## Nederlandse samenvatting

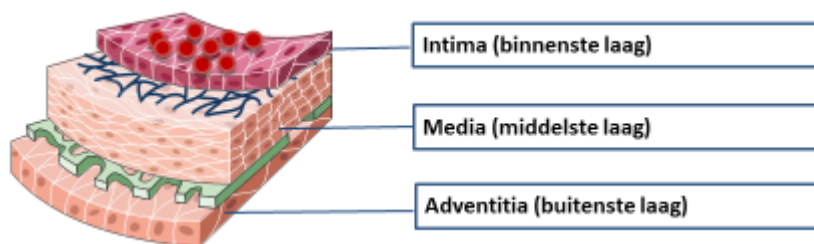
### Hoofdstuk 1 Algemene inleiding en overzicht thesis

De nieren zijn bij veel essentiële processen in het lichaam betrokken. Zo zorgen zij voor het verwijderen van afvalstoffen, voor aanmaak van hormonen zoals actief vitamine D en epoëtine, het op orde houden van de zuur-basebalans, kalk- en fosfaathuishouding en de vochtbalans (1).

Chronische nierschade (CNS) komt voor bij 8-12% van de bevolking (2,3) en wordt gedefinieerd als verminderde nierfunctie, eiwitverlies in de urine (albuminurie) en/ of specifieke afwijkingen van het urinesediment (microscopisch onderzoek van de urine) die langer dan 3 maanden aanhouden (4).

CNS is een risicofactor voor van hart- en vaatziekten en als de nierfunctie achteruit gaat neemt de kans op overlijden toe (5). Een deel van de verhoogde kans op hart- en vaatziekten en ook op overlijden wordt veroorzaakt door vaatverkalking (vasculaire calcificatie)(6). Vaatverkalking is een probleem dat al in duizenden jaren oude mummies beschreven is en is dus niet nieuw (7).

Op twee verschillende plekken in een slagader kunnen problemen ontstaan: in de intima (binnenste laag van de vaatwand) en de media (middelste laag van de vaatwand) (Figuur 1).

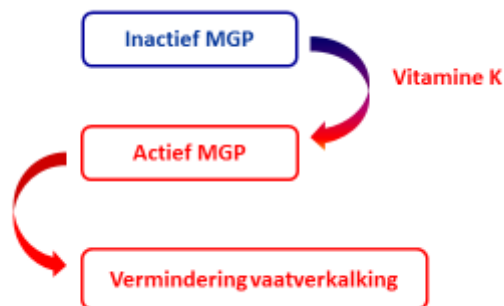


**Figuur 1.** Schematische doorsnede slagader, met de verschillende lagen van binnen naar buiten ( Intima, Media en Adventitia

De eerste plek is de intima, waarbij traditionele risicofactoren zoals bijvoorbeeld roken een rol spelen. Problemen op deze plek zijn onder andere verantwoordelijk voor het ontstaan van een hartinfarct of een beroerte (8) en worden veroorzaakt door ophoping van vettig materiaal. De tweede plek waar problemen kunnen optreden is de media. De spiercellen gaan dan meer op cellen lijken die ook in het bot aanwezig zijn en dit zorgt voor kalkafzetting in deze laag van de vaatwand: vaatverkalking. Deze vorm komt meer voor bij patiënten die ernstige CNS hebben of zelfs nierfunctievervangende therapie ondergaan en daardoor een hoger fosfaatgehalte hebben (9). Een hoger fosfaatgehalte is geassocieerd met een grotere kans op overlijden door hart- en vaatziekten (10).

Om het fosfaatgehalte te verlagen worden er aan CNS-patiënten fosfaatbinders gegeven bij de voeding, de belangrijkste bron van fosfaat. De vaatverkalking wordt hiermee echter niet altijd tot staan gebracht, en lijkt soms zelfs toe te nemen (11). Dit kan komen doordat er ook andere factoren

dan het fosfaat alleen een rol spelen, zoals een tekort aan vitamine K. Vitamine K is noodzakelijk in de media van de slagader om de vaatverkalking tegen te gaan (12). Dit hangt samen met het effect van Vitamine K op het **matrix y-carboxy-glutamaat (Gla) proteïne, hier verder afgekort tot MGP**. MGP is een eiwit dat vitamine K nodig heeft om vaatverkalking af te remmen (12) (Figuur 2).



**Figuur 2.** Schematische weergave MGP activatie

Er zijn echter aanwijzingen dat de fosfaatbinders onbedoeld ook vitamine K kunnen binden (13). Daardoor kunnen zij een tekort aan vitamine K veroorzaken en kan de vaatverkalking toenemen. In deze thesis wordt deze potentieel negatieve bijwerking van fosfaatbindende medicatie onderzocht in laboratoriumsimulaties, in een proefdierenmodel en bij patiënten. Verder wordt er ook nog gekeken naar de verschillende binders die patiënten gebruiken; de binding van fosfaat onder verschillende omstandigheden; de interactie tussen MGP, magnesium, fosfaat en calcium en het MGP gehalte bij verschillende nierfunctievervangende behandelingen.

## **Hoofdstuk 2 Invloed van magnesium, fosfaat en calcium op het metabolisme van MGP (literatuurstudie)**

In dit hoofdstuk wordt de invloed van magnesium, calcium en fosfaat op MGP op celniveau beschreven. Daarnaast wordt ook de invloed van deze factoren op de gladde spiercellen in de vaatwand en de matrix vesicles (MV's), door cellen in de vaatwand afgegeven microblaasjes, beschreven. Calcium en fosfaat zorgden voor een toegenomen genexpressie van MGP, in tegenstelling tot magnesium dat voor een afname van de MGP-synthese zorgde. Een stijging van het calciumgehalte hing echter wel samen met een afname van MGP in de MV's.

## **Hoofdstuk 3 Invloed van de zuurgraad en de fosfaatconcentratie op de fosfaatbinding door verschillende fosfaatbinders (reageerbuis-studie)**

In dit hoofdstuk beschrijven wij de verschillen in fosfaatbinding door lanthaancarbonaat, sevelameer carbonaat, calciumcarbonaat, calciumacetaat in combinatie met magnesiumcarbonaat en sucroferric oxyhydroxide in reageerbuis-studies, onder verschillende omstandigheden. Lanthaancarbonaat,

sevelameer carbonaat, calciumcarbonaat en sucroferric oxyhydroxide bonden meer fosfaat in een oplossing met een zure pH van 3. De verschillen waren echter klein behoudens voor lanthaancarbonaat waar de fosfaatbinding bijna verdubbelde in een zure omgeving. Calciumacetaat in combinatie met magnesiumcarbonaat was het meest effectief in een oplossing met een veel minder zure pH van 6. Alle fosfaatbinders bonden meer fosfaat in oplossingen waar meer fosfaat in zat. Sevelameer carbonaat, calciumacetaat in combinatie met magnesiumcarbonaat en sucroferric oxyhydroxide bonden het meeste fosfaat binnen 1 uur en bereikten een plateau t.a.v. de binding binnen 6 uur. Al deze gegevens kunnen nuttig zijn voor praktiserende dokters bij het kiezen van het beste middel voor een individuele patiënt.

#### **Hoofdstuk 4 Fosfaatbinders en hun effect op vitamine K (reageerbuis-studie)**

In de studie die wordt beschreven in dit hoofdstuk worden vijf verschillende fosfaatbinders vergeleken t.a.v. de vitamine K2 binding in een oplossing met alleen vitamine K2 of met fosfaat erbij. Sucroferric-oxyhydroxide en sevelameer lieten geen binding van vitamine K zien in geen van beide oplossingen. Calciumacetaat/ magnesiumcarbonaat bond vitamine K2 in beide oplossingen. Calciumcarbonaat bond alleen vitamine K2 in aanwezigheid van fosfaat in tegenstelling tot lanthaancarbonaat dat alleen vitamine K2 bond in afwezigheid van fosfaat.

#### **Hoofdstuk 5 Fosfaatbinders en vitamine K (dierenmodel)**

In dit hoofdstuk worden vier verschillende fosfaatbinders, namelijk lanthaancarbonaat, sevelameer carbonaat, calciumcarbonaat en sucroferric oxyhydroxide, samen met een vitamine K-arm of -rijkdiët aan ratten met nierfalen gegeven. De weefsels van de ratten zijn bekeken op vaatverkalking middels verschillende kleuringen en een micro Computed Tomography (CT scan), een geavanceerde röntgentechniek. In de groepen die een vitamine K2-arm diët gekregen hadden, was de vaatverkalking hetzelfde in de groep die fosfaatbinders gekregen had als in de groep zonder fosfaatbinders. Voor de groep die een vitamine K2-rijk diët kreeg was er significant minder verkalking in de groep die fosfaatbinders kreeg, in vergelijking met dieren die weliswaar vitamine K2 kregen, maar geen fosfaatbinder.

#### **Hoofdstuk 6 Relatie tussen vitamine K, verschillende nierfunctievervangende behandelingen en fosfaat binders (klinische studie)**

In dit hoofdstuk wordt de relatie tussen de vitamine K status de verschillende nierfunctievervangende therapie (hemodialyse, peritoneaal dialyse en niertransplantatie) en de rol van verschillende fosfaatbinders beschreven in een analyse van al bestaande patiëntengroepen. Een recente niertransplantatie was geassocieerd met een lagere inactieve MGP waarde, hetgeen een

betere vitamine K status na transplantatie suggereert. Sevelameer monotherapie is geassocieerd met een hogere inactieve MGP waarde, hetgeen een slechtere vitamine K status aangeeft.

## **Hoofdstuk 7 Relatie tussen fosfaatbinders, vitamine K suppletie en vitamine K status (klinische studie)**

In hoofdstuk 7 beschrijven wij een gerandomiseerd klinisch onderzoek in hemodialyse patiënten waarbij twee verschillende soorten fosfaatbinders (lanthaancarbonaat en calciumcarbonaat) gegeven zijn, waarbij het verschil in vitamine K binding werd onderzocht. Tevens is er aan het einde van dit onderzoek vitamine K gegeven om te bekijken of een eventueel bestaand of (door de fosfaatbinders) uitgelokt vitamine K tekort hersteld kon worden. Er was geen verschil in de inactieve MGP tussen de twee fosfaatbinders of binnen de behandelperiode met één fosfaatbinder, echter met het geven van vitamine K2 daalde de inactieve MGP wel. Dit suggereert enerzijds dat vrijwel alle onderzochte patiënten inderdaad een vitamine K tekort hadden, maar ook dat een verbetering van de vitamine K status in de vaatwand bereikt kon worden. De PIVKA-II, een marker van vitamine K-tekort in de lever, was bij alle proefpersonen binnen de normaalwaarden. Dit betekent dat het vitamine K tekort alleen in de vaatwand bestaat, maar niet in de lever. Dit zou kunnen samenhangen met het feit dat vitamine K als eerste naar de lever toe gaat om o.a. de bloedstolling goed te houden.

## **Conclusie**

In deze thesis staat het samenspel tussen fosfaatbinders en vitamine K centraal, waarbij de route via het MGP eiwit verloopt. Dit eiwit wordt niet alleen beïnvloed door vitamine K, maar ook door calcium, magnesium en fosfaat zelf. We beschreven de interactie tussen fosfaatbinders en vitamine K in de reageerbuis, maar ook in de studie met patiënten die verschillende vormen van nierfunctievervangende therapie kregen. Verder is het zo dat de ratten met CNS ook vitamine K nodig hadden om de vaatverkalking tegen te gaan bij het gebruik van fosfaatbinders. In het onderzoek met patiënten met eindstadium nierfalen werd geen verschil tussen de binders gezien t.a.v. de vitamine K hoeveelheid. Wel werd er verbetering gezien als de dialyse patiënten extra vitamine K kregen. Concluderend is het niet waarschijnlijk dat alleen de fosfaatbinders of alleen vitamine K toevoeging een rol spelen bij het tot staan brengen van vaatverkalking. Op grond van de studies beschreven in dit proefschrift is het aannemelijk dat vaatwandverkalking beter kan worden voorkomen door een combinatie van fosfaat verlagende geneesmiddelen met extra vitamine K, dan met een van beide middelen afzonderlijk.

## Referenties

- 1 Floege J, Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive clinical nephrology. 2010
2. de Zeeuw D, Hillege HL, de Jong PE et al. The kidney, a cardiovascular risk marker, and a new target for therapy. *Kidney Int Suppl.* 2005 Sep;(98):S25-9.
- 2 Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):180-8
- 3 Schiffrin EL, Lipman JF Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85–97.
4. NHG standaard chronische nierschade.
5. Schiffrin EL, Lipman JF Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85–97.
6. Sigrist MK, Taal MW, Bungay P, McIntyre CW. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*; 2007;2:1241-8.
7. Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. *Lancet.* 2013 Apr 6;381(9873):1211-22.
8. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999 Jan 7;340(1):14-22.
9. Vervloet M, Cozzolino M. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? *Kidney Int.* 2017 Apr;91(4):808-817.
10. Collins AJ, Ishani A, Kalra PA. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J.* 2008 Sep;156(3):556-63.
11. Block GA, Wheeler DC, Persky MS et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. 2012;23:1407-15.
12. Schurgers LJ, Cranenburg ECM, Vermeer C. Matrix Gla-protein: The calcification inhibitor in need of vitamin K *Thromb Haemost.* 2008 Oct;100(4):593-603.
13. Takagi K, Masuda K, Yamazaki M et al. Metal ion and vitamin adsorption profiles of phosphate binder ion-exchange resins. *Clin Nephrol.* 2010 Jan;73(1):30-5.